



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/SI/intro>

Familiarna Mediteranska Vročica

Različica

1. KAJ JE FMF

1.1 Kaj je to?

Familiarna mediteranska vročica (angl. Familial Mediterranean Fever-FMF) je genetska bolezen, za katero so značilni ponavljajoči zagoni vročine, ki jih lahko spremljajo še bolečine v trebuhu ali prsnem košu in bolečine ter otekline sklepov. Bolezen najpogosteje prizadene prebivalce mediteranskih dežel in Srednjega vzhoda, predvsem Žide (posebej Sefardične), Turke, Arabce in Armence.

1.2 Kako pogosta je ta bolezen?

V populacijah z velikim tveganjem je pogostnost bolezni med 1-3 primere na 1000 prebivalcev. V ostalih delih sveta je bolezen redka. Po odkritju gena, povezanega z FMF, je bolezen pogosteje diagnosticirana tudi v populacijah, za katere so menili, da je pri njih bolezen redka, npr. Italijani, Grki in Američani.

Zagoni FMF se pričnejo pred 20. letom starosti pri 90% bolnikov. Pri več kot polovici bolnikov se bolezen začne v prvih desetih letih življenja. Dečki so prizadeti nekoliko pogosteje kot deklice (1.3:1).

1.3 Kaj je vzrok bolezni?

FMF je genetska bolezen. Za mediteransko vročico je odgovoren gen MEFV, ki nosi zapis za beljakovino, pomembno pri zaviranju vnetja. Če gen nosi mutacijo, kot je to pri bolnikih z FMF, pride do motenj pri uravnavanju vnetja, kar se pri bolnikih izrazi s ponavljajočimi zagoni vročine.

1.4 Ali je bolezen dedna?

Bolezen se večinoma deduje avtosomno recesivno, kar pomeni, da starši običajno nimajo simptomov bolezni. Ta vrsta dedovanja pomeni, da je za pojav bolezni FMF potrebno, da ima posameznik mutacijo na obeh kopijah gena (na enem od matere in na enem od očeta); oba starša sta nosilca (nosilec ima le en mutiran gen ne pa tudi bolezni). Če je bolezen prisotna v širši družini je verjetno, da jo bo imel sorojenec, bratranec ali sestrična, stric ali daljni sorodnik. V redkih primerih, ko ima eden izmed staršev FMF in je drugi izmed staršev prenašalec, obstaja 50% verjetnost, da bo njun otrok bolan. Pri majhnem številu bolnikov je ena, ali pa celo obe kopiji gena, normalna.

1.5 Zakaj je moj otrok dobil to bolezen? Ali jo lahko preprečimo?

Otrok ima bolezen ker nosi mutiran gen, ki povzroča FMF.

1.6 Ali je bolezen nalezljiva?

Ne, ni nalezljiva.

1.7 Kakšni so glavni simptomi?

Glavni simptomi bolezni so ponavljajoči zagoni vročine, katerim so pridružene bolečine v trebuhu, prsnem košu ali bolečine v sklepih. Bolečine v trebuhu so najpogostejše in se pojavljajo približno pri 90% bolnikov. Bolečine v prsnem košu se pojavljajo pri 20-40% in bolečine v sklepih pri 50-60% bolnikov.

Otroci imajo običajno značilne napade s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu in vročino. Nekateri bolniki imajo drugačen vzorec napadov, pri katerih je lahko prisoten samo eden izmed glavnih simptomov ali pa simptomi v različnih kombinacijah.

Ti napadi običajno izzvenijo sami od sebe (brez zdravljenja) in trajajo od enega do štirih dni. Po koncu napada si bolniki v celoti opomorejo in so med napadi popolnoma zdravi. Ob posameznih napadih se lahko pojavi zelo močna bolečina, zaradi katere mora bolnik k zdravniku. Napadi bolečine v trebuhu lahko posnemajo akutno vnetje slepiča, tako da

nekatero bolnike po nepotrebnem operirajo in jim odstranijo slepič. Celo pri istem bolniku pa se lahko pojavljajo tudi blagi napadi, ki jih zamenjajo s trebušnimi krči. To je eden izmed razlogov, zakaj FMF bolnike težko odkrijemo. Otrok je v času napada bolečin v trebuhu običajno bolj zaprt, ko pa napad izzveni, za krajši čas odvaja mehkejše blato.

V posameznem napadu ima lahko otrok zelo visoko telesno temperaturo, medtem ko ima ob drugem napadu le blago povečano temperaturo. Bolečina v prsnem košu je običajno enostranska in je včasih tako huda, da ovira globoko dihanje. V nekaj dneh težave same izzvenijo brez posledic.

Običajno je prizadet le en sklep (monoartritis), največkrat gleženj ali koleno. Prizadeti sklep je lahko tako otekel in boleč, da ovira otrokovo hojo. Približno pri eni tretjini bolnikov je prisotna rdečina nad prizadetim sklepom. Napadi bolečin v sklepih lahko trajajo dalj časa od ostalih vrst napadov. Običajno popolnoma izzvenijo v štirih dnevih do dveh tednih. Pri nekaterih otrocih je bolečina in oteklina sklepov edini znak bolezni in so napačno obravnavani kot akutna revmatična vročica ali juvenilni idiopatski artritis.

Približno pri 5-10% bolnikov se razvije kronična prizadetost sklepov, ki povzroči trajno okvaro.

V nekaterih primerih se pri FMF pojavi značilen izpuščaj, ki ga imenujemo eritem podoben erizipelu. Običajno se pojavi na spodnjih udih in nad prizadetimi sklepi. Nekateri otroci tožijo zaradi bolečin v nogah.

Med redkejšimi vrstami napadov so ponavljajoči perikarditis (vnetje osrčnika), miozitis (vnetje mišic), meningitis (vnetje možganske in hrbtenjačne ovojnice) in periorhitis (vnetje ovojnice testisov).

1.8 Kateri so možni zapleti?

Nekatere bolezni, za katere je značilno vnetje žilne stene (vaskulitis) so pogostejše pri otrocih s FMF, kot je Henoch- Schönlein purpura in poliarteritis nodoza. Najpomembnejši zaplet pri nezdravljenih bolnikih s FMF je nastanek amiloidoze. Amiloid je posebna beljakovina, ki se odlaga v organih kot so ledvice, črevo, koža in srce ter povzroča postopen upad funkcije, predvsem pri ledvicah. Ta zaplet ni značilen samo za FMF, temveč se pojavlja tudi pri ostalih, nepravilno zdravljenih kroničnih vnetnih boleznih. K diagnozi nas lahko usmeri prisotnost

beljakovin v urinu. Diagnozo potrdi najdba amiloida v črevesni steni ali v ledvicah. Pri otrocih, ki dobivajo primerne odmerke kolhicina (glej poglavje o zdravilih), se ta življenje ogrožajoč zaplet ne razvije.

1.9 Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?

Bolezen ne poteka enako pri vseh otrocih. Vrsta, trajanje in jakost napadov so lahko v vsakem napadu različni, celo tudi pri istem otroku.

1.10 Ali je bolezen pri otrocih različna kot pri odraslih?

V splošnem je FMF pri otrocih podobna kot pri odraslih. Vendar pa se nekateri znaki, kot so artritis (vnetje sklepov) in miozitis pogosteje pojavljajo v otroštvu. Pogostnost napadov se običajno z starostjo zmanjša. Periorhitis se pogosteje pojavlja pri dečkih in redko pri odraslih moških. Tveganje za amiloidozo je večje pri nezdravljenih bolnikih in pri tistih, pri katerih se je bolezen začela zgodaj.

2. DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

2.1 Kako postavimo diagnozo bolezn?

Na splošno sledimo naslednji pristop:

Klinični sum: na diagnozo FMF posumimo, če je imel otrok vsaj tri napade. Potrebno je upoštevati simptome in znake v napadih in etnično pripadnost bolnika ter morebitno prisotnost bolezn pri sorodnikih, ki imajo enake težave ali imajo pomanjkljivo delovanje ledvic. Starše prosimo za natančen opis predhodnih otrokovih napadov.

Sledenje: otroka s sumom na FMF moramo pred postavitvijo končne diagnoze natančno spremljati. V času sledenja moramo, če je le mogoče, ob vsakem zagonu vročine opraviti natančen klinični pregled otroka in z laboratorijskimi preiskavami preveriti vrednost kazalcev vnetja. Na splošno so vrednosti kazalcev vnetja v času zagona vročine povišane in se po koncu napada vrnejo v območje normalnih ali skoraj normalnih vrednosti. Pri postavitvi diagnoze FMF so nam v pomoč tudi klasifikacijska merila, ki so bila izdelana za to bolezen. Včasih otroka zaradi različnih vzrokov ni mogoče pregledati v času zagona vročine.

Takrat starše prosimo, da vodijo dnevnik bolezni, v katerega natančno opišejo otrokove težave v času napada. Otrok lahko opravi osnovne laboratorijske preiskave tudi v domačem dispanzerju.

Odgovor na zdravljenje s kolhicinom: otrokom z zelo verjetno diagnozo FMF predpišemo zdravljenje s kolhicinom za 6 mesecev in nato ponovno ocenimo simptome. Če ima otrok FMF, med zdravljenjem napadi popolnoma prenehajo ali pa se njihovo število, jakost in trajanje izrazito zmanjšajo.

Šele po vseh zgoraj opisanih ukrepih lahko postavimo diagnozo FMF in otroku predpišemo trajno, doživljensko zdravljenje s kolhicinom. Ker so pri FMF prizadeti različni organski sistemi pri postavitvi diagnoze in zdravljenju sodelujejo različni specialisti, kot so splošni pediatri, pediatrični revmatologi ali revmatologi internisti, nefrologi (specialisti za bolezni ledvic) in gastroenterologi (specialisti za bolezni prebavnega sistema).

Genetska analiza: v zadnjih letih lahko pri bolnikih opravimo genetsko analizo za določitev mutacij, ki so odgovorne za razvoj FMF. Klinična diagnoza FMF je potrjena, če je bolnik nosilec dveh mutacij, po ene od vsakega starša. Vendar pa so bile do sedaj mutacije opisane pri 70-80% bolnikov s FMF. To pomeni, da so tudi bolniki s FMF z le eno ali celo brez mutacij; torej diagnoza FMF še vedno temelji na klinični presoji. Lahko, da genetska analiza ni dostopna v vsakem centru. Vročina in bolečine v trebuhu so zelo pogoste težave v otroškem obdobju, tako da je diagnozo FMF zelo težko postaviti tudi v populacijah z velikim tveganjem za to bolezen. Lahko, da se diagnoza postavi šele po več letih. Ta zamik od pojava simptomov do postavitve diagnoze je potrebno zmanjšati zaradi povečanega tveganja za amiloidozo pri nezdravljenih bolnikih.

Ponavljajoči zagoni vročine ter bolečine v trebuhu in sklepih se pojavljajo tudi pri številnih drugih boleznih. Nekatere od teh bolezni so prav tako genetske in lahko imajo podoben klinični potek kot FMF; vendar pa ima vsaka izmed njih določene klinične in laboratorijske značilnosti.

2.2 Katere preiskave so potrebne?

Laboratorijske preiskave so pomembne pri postavitvi diagnoze FMF.

Preiskave kot so sedimentacija eritrocitov (ESR), CRP, kompletna krvna slika in fibrinogen so pomembne v času napada (vsaj 24-48 ur po pričetku napada), da ocenimo stopnjo vnetja. Te preiskave ponovimo v času, ko je otrok brez težav in spremljamo, če se je vrednost kazalcev vnetja normalizirala. Približno pri eni tretjini otrok ugotovimo normalne vrednosti, medtem ko pri ostalih dveh tretjinah otrok pride do izrazitega padca vrednosti, ki pa ostanejo nekoliko nad normalno mejo.

Manjša količina krvi je potrebna za genetske analize. Pri otrocih na trajnem zdravljenju s kolhicinom opravljamo kontrolne preiskave krvi in urina dvakrat letno.

V vzorcu urina določamo prisotnost beljakovin in rdečih krvničk.

Spremembe v urinu lahko ugotovimo samo v času zagona vročine, če pa ugotavljamo stalno povišane beljakovine v urinu moramo posumiti na amiloidozo. Za dokaz amiloidoze je potrebno opraviti rektalno ali ledvično biopsijo. Pri rektalni biopsiji, ki je zelo enostavno izvedljiva, vzamemo zelo majhen košček tkiva iz rektuma (zadnjik). Če z rektalno biopsijo ne uspemo dokazati amiloida, potem moramo za postavitve diagnoze opraviti ledvično biopsijo, ki zahteva enodnevno hospitalizacijo. Vzorec tkiva, ki ga dobimo z biopsijo, natančno pregledamo pod mikroskopom in s posebnimi barvanji ugotavljamo prisotnost amiloida.

2.3 Ali lahko bolezen pozdravimo?

FMF na moremo pozdraviti, vendar pa jo lahko zdravimo s kolhicinom, ki ga mora bolnik jemati vse življenje. Kolhicin preprečuje ali zmanjšuje nove napade in razvoj amiloidoze. Če bolnik preneha z jemanjem kolhicina, se napadi ponovno pojavijo, večje je tveganje za razvoj amiloidoze.

2.4 Kakšno je zdravljenje?

Zdravljenje FMF je preprosto, poceni in brez pomembnih neželenih učinkov, če se zdravilo prejema v ustreznem odmerku. Trenutno je kolhicin, ki ga najdemo tudi v naravi, zdravilo izbora, ki ga uporabljamo za profilaktično zdravljenje FMF. Ko je diagnoza potrjena, mora bolnik prejemati zdravilo doživljenjsko. Pri rednem jemanju kolhicina približno 60% bolnikov nima več napadov, delni odgovor opazimo pri 30% bolnikov, pri 5-10% bolnikov pa je zdravilo neučinkovito.

Zdravljenje s kolhicinom prepreči nove napade, poleg tega pa tudi prepreči razvoj amiloidoze. Zelo pomembno je, da zdravnik stalno opozarja otroka in njegove starše o pomenu rednega jemanja zdravila v predpisanem odmerku. Ob pravilnem in rednem jemanju zdravil lahko otrok živi normalno življenje in ima normalno pričakovano življenjsko dobo. Starši morajo glede odmerka kolhicina upoštevati zdravnikova navodila.

Ob zagonu, napadu bolezni, se odmerka kolhicina ne sme višati, ker je to neučinkovito. Pomembno je predvsem preprečevanje, da do zagona bolezni sploh ne pride.

Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s kolhicinom ni uspešno, se uporabijo biološka zdravila.

2.5 Kakšni so neželeni učinki zdravljenja?

Starši zelo težko sprejmejo, da mora njihov otrok jemati zdravila celo življenje. Pogosto so zaskrbljeni zaradi možnih neželenih učinkov kolhicina. Pomembno je poudariti, da je kolhicin varno zdravilo z malo neželenimi učinki, ki običajno izzvenijo ob nižjem odmerku.

Najpogostejši stranski učinek je driska.

Nekateri otroci ne prenesejo predpisanega odmerka zaradi pogostega odvajanja tekočega blata. V takih primerih odmerek najprej zmanjšamo, da težave izzvenijo, nato pa ga ponovno postopno zvišamo do ustreznega terapevtskega odmerka. Za približno 3 tedne lahko tudi uvedemo dieto z zmanjšano vsebnostjo laktoze in simptomi pogosto izzvenijo.

Ostali neželeni učinki so slabost, bruhanje in krči v trebuhu. Pri redkih bolnikih se pojavi mišična oslabelost. V posameznih primerih lahko pride do padca krvnih celic (rdečih in belih krvničk ter krvnih ploščic).

Vrednosti se normalizirajo po zmanjšanju odmerka.

2.6 Kako dolgo traja zdravljenje?

Preventivno zdravljenje FMF traja celo življenje.

2.7 Kaj pa alternativno/ komplementarno zdravljenje?

Za FMF takšna vrsta zdravljenja ni poznana.

2.8 Kakšne periodične kontrole so potrebne?

Pri otrocih na redni terapiji s kolhicinom moramo vsaj dvakrat letno opraviti kontrolne preiskave krvi in urina.

2.9 Kako dolgo traja bolezen?

FMF traja celo življenje.

2.10 Kakšna je dolgoročna prognoza bolezní (predviden izhod in potek)?

Pri ustreznem zdravljenju s kolhicinom imajo lahko otroci s FMF povsem normalno življenje. Če je bila diagnoza pozno ugotovljena ali če bolnik ne upošteva navodil glede zdravljenja, se poveča verjetnost za razvoj amiloidoze, ki je povezana s slabšo prognozo. Nekateri otroci z amiloidozo in levično prizadetostjo lahko potrebujejo transplantacijo ledvic.

Zaostanek v rasti ni glavna težava pri FMF. Pri nekaterih otrocih pa pride med puberteto do običajne hitre rasti samo ob ustreznem zdravljenju s kolhicinom.

2.11 Ali je možna popolna ozdravitev?

Ne, ker je genetska bolezen. Vendar pa dolgotrajno zdravljenje s kolhicinom omogoča bolniku normalno življenje brez omejitev in brez tveganja za razvoj amiloidoze.

3. VSAKODNEVNO ŽIVLJENJE

3.1 Kako bolezen vpliva na vsakodnevno življenje otroka in družine?

Otrok in družina doživljata veliko stisko preden je diagnoza ugotovljena. Takrat morajo starši pogosto pripeljati otroka k zdravniku zaradi močnih bolečin v trebuhu, prsnem košu ali sklepih. Nekatero otroke po nepotrebnem operirajo. Po postavitvi diagnoze je glavni cilj zdravljenja, da otrok in starši živijo normalno življenje. FMF bolniki potrebujejo dolgotrajno in redno jemanje zdravil in nekateri lahko opustijo

zdravljenje; ob tem se poveča tveganje za amiloidozo. Dodatni problem pa lahko predstavlja tudi psihološka obremenitev zdravljenja, ki traja celo življenje. V teh primerih ima pomembno vlogo psihosocialna podpora in dodatno izobraževanje otroka in njegovih staršev.

3.2 Kaj pa šola?

Zaradi ponavljajočih zagonov vročine otroci veliko manjkajo šoli. Po uvedbi zdravljenja s kolhicinom se te težave zmanjšajo. Učitelji morajo biti seznanjeni z otrokovo boleznijo in ustrezno ukrepati, če se zagon boleznijo pojavi med šolskim poukom.

3.3 Kaj pa šport?

Bolniki s FMF, ki so ustrezno zdravljeni s kolhicinom, se lahko ukvarjajo z vsemi športi. Edini problem se lahko pojavi pri daljšem vnetju sklepov, ko lahko pride do zmanjšanja gibljivosti prizadetih sklepov.

3.4 Kaj pa dieta?

Ni nobene specifične diete.

3.5 Ali lahko podnebje vpliva na potek boleznijo?

Ne, ne more.

3.6 Ali je otrok lahko cepljen?

Da, otrok je lahko cepljen.

3.7 Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?

Pred uvedbo zdravljenja s kolhicinom imajo bolniki s FMF lahko težave s plodnostjo, ob rednem zdravljenju pa teh težav običajno nimajo več. Ob ustreznem terapevtskem odmerku je zmanjšanje števila spermijev zelo redek neželeni učinek. V času nosečnosti in dojenja bolnicam ni potrebno prekiniti zdravljenja s kolhicinom.